Lane Medical Library

AUS DER GEBURTSHILFLICH-GYNÄKOLOGISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT ZU FRANKFURT A. M.
(DIREKTOR GEH. HOFRAT PROF. DR. L. SEITZ)

VERÄNDERUNG DER SERUMSTRUKTUR BEI GENITALCARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER GESAMTEN MEDIZIN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ZU FRANKFURT A. M.

VORGELEGT VON

HERMANN FRÜHAUF
AUS GROSS-STEINHEIM

IM MÄRZ 1928

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Frankfurt a. M.

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. Seitz
Dekan: Prof. Dr. B. Fischer-W.

Man kann sich zu den verschiedenen Carcinomgenesetheorien stellen wie man will, stets wird man zu dem Ergebnis kommen, daß, welches auch die erregende oder auslösende Ursache sei, der Organismus für die Carcinomaufnahme bzw. Entstehung geeignet sein muß. Wahrscheinlich ist es sogar nötig, daß eine ganze Reihe von Ursachen (Gewebsreiz, innersekretorische Veränderungen bzw. Alterserscheinungen usw.) noch zur Disposition dazukommen müssen, ehe es zu irgendeiner malignen Neubildung kommt. Dafür sprechen die Erblichkeitsverhältnisse, die Implantationsversuche und die Ergebnisse der experimentellen Erzeugung von Spontantumoren. Es ist somit beim Carcinomproblem wie beim Problem der Krankheit schlechthin: Eine Reihe Konditionen müssen da sein, daß die Krankheit entsteht und so verläuft, wie wir das als typisch bezeichnen; wenn eine fehlt, so kann die Krankheit ein durchaus anderes Gesicht bekommen. Demnach liegt in der Beschaffenheit der Personen, ihren ererbten und erworbenen Eigenschaften das Geheimnis der Krebskrankheit mit begründet. Um Aufschlüsse über sie zu bekommen, müssen wir versuchen — soweit das mit unseren heutigen Hilfsmitteln möglich ist —, auch in den gesamten Lebenslauf und die evtl. charakteristische Reaktionsweise des Organismus Einblick zu gewinnen.

Als recht konstant und bei Veränderungen deshalb viel beweisend haben sich die *physikalisch-chemischen Zustandsbilder* des Blutes erwiesen. Dabei erscheint es aber nicht angängig, wie es bisher meist geschah, Carcinome verschiedenster Lokalisation und damit auch vielleicht verschiedenster Genese miteinander zu vergleichen. Zweckmäßiger ist es, um die Bedingungen nicht noch weiter zu komplizieren, nur Carcinome eines Systems zu den Untersuchungen heranzuziehen. Genitalcarcinome erscheinen in dieser Beziehung besonders geeignet.

Im folgenden sollen zunächst kurz einige Veränderungen angeführt werden, die man im Serum carcinomkranker Frauen im Gegensatz zur Norm bereits finden konnte. Dabei beschränken wir uns auf diejenigen Untersuchungsmethoden, die wenigstens zum Teil auf Veränderungen des physiko-chemischen Zustandes beruhen. Anschließend soll dann über eigene Untersuchungen auf diesem Gebiete berichtet werden.

Eine sero-diagnostische Untersuchungsmethode, die auch bei der Krebsforschung Anwendung fand und die zum Teil sicher auf Veränderungen der physiko-chemischen Struktur des Serums beruht, ist die *WaR. v. Bergmann* und *Keuthe* wiesen als erste bei einer großen Anzahl von malignen Tumoren nach, daß in einem großen Prozentsatz die WaR. positiv ausfiel. *Kahn* konnte ebenso wie andere neue Untersucher nur bei einer geringen Anzahl von Fällen mit ausgedehnter Carcinose und ohne jeden Anhalt von luetischer Erkrankung eine schwache Komplementbildung nachweisen. Häufiger noch als wie eine WaR. läßt sich eine positive *Sachs-Georgiesche Reaktion* beobachten, was *Sachs* und *v. Oettingen* auf eine gesteigerte Labilität der Eiweißkörper im Serum der Krebskranken zurückführen. Diese Ergebnisse sind uns heute nicht mehr überraschend, wissen wir doch, daß auch bei einer normalen Schwangerschaft, bei der ja auch eine weitgehende Veränderung der Serumstruktur nachgewiesen ist, positive Wassermannsche und Sachs-Georgische Reaktion auftreten kann, ohne daß eine Lues vorliegt.

Eine weitere physiko-chemische Untersuchungsmethode, die bei der Krebsforschung in weitem Umfange auch zur Diagnosen- und Prognosenstellung herangezogen wurde, ist die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeitsprüfung*. Es handelt sich hier nicht um eine spezifische Reaktion, da Entzündungen, Schwangerschaft usw. ebenfalls Veränderungen der Senkungsgeschwindigkeit hervorrufen. *Vorschütz* erklärt das Zustandekommen der beschleunigten B.S.G. damit, daß die genannten physiologischen und pathologischen Vorgänge eine Globulinvermehrung hervorrufen, die auf Kosten des Albumins geht. Die ganze Reaktion ist seiner Ansicht nach ein elektrochemischer Vorgang, der durch die positiv geladenen Globulinteilchen einerseits und die negativ geladenen Erythrocyten andererseits zustande kommt. Die zahlreichen Arbeiten, welche die B.S.G. im Blute Krebskranker behandeln, stimmen darin überein, daß im allgemeinen die Senkungsgeschwindigkeit deutlich vermehrt ist. Es besteht jedoch nicht immer eine entsprechende Abhängigkeit von der Ausdehnung und der Dauer des krankhaften Prozesses. Meist ist es aber so, daß beginnende, noch nicht ulcerierte Tumoren und solche mit sehr langsamem Wachstum wenig veränderte Werte aufweisen. Mit dem Fortschreiten des Prozesses oder bei Vorhandensein eines sehr raschen Wachstums findet man fast immer stark erhöhte Werte. *Guthmann* und *Schneider* haben ihre Beobachtungen an einem großen Material so zusammen-

gefaßt: Für die Frühdiagnose ist die B.S.G. nicht brauchbar. Eine Steigerung des Wertes ist für die weitere Ausdehnung des carcinomatösen Prozesses charakteristisch. Wiederholte Beobachtung nach längerer Zeit läßt Veränderungen des B.S.G. erkennen, die mit dem klinischen Zustand fast immer parallel laufen, derart, daß bei guter Rückbildung Annäherung an die Norm, bei Verschlechterung eine weitere Beschleunigung der B.S.G. zu beobachten ist. Die Blutstatuswerte müssen mit berücksichtigt werden, da bei deren Veränderung Methodenfehler eintreten können. Daß die B.S.G. zum größten Teil auf Veränderungen der Serumstruktur zurückzuführen ist, beweist die Tatsache, daß in der Zeit nach der Strahlenbehandlung, also zur Zeit der größten Veränderungen der Serumstruktur, die B.S.G. stark beeinflußt wird.

Schließlich liegen noch interessante Arbeiten über die *Oberflächenspannung* des Serums Krebskranker vor. *Bauer* vor allem hat sich mit dieser Fragestellung ausführlich beschäftigt. Er fand, was auch andere Autoren bestätigten, daß das Serum von Carcinomkranken eine geringere Oberflächenspannung zeigt als das von Gesunden. Auf Grund seiner Untersuchungen weist er darauf hin, daß die Momente, welche das Carcinom im klinischen Sinne günstig beeinflussen, mit einer Erhöhung der Oberflächenspannung des Blutserums einhergehen. Auch vom Erysipel, das klinischer Erfahrung nach angeblich einen günstigen Einfluß auf das Carcinom ausübt, indem es sein Wachstum hindert oder sogar bis zu einem gewissen Grade zur Rückbildung bringt, konnte *Bauer* zeigen, daß es mit Erhöhung der Oberflächenspannung verläuft. Auf Grund der angeführten Erkenntnisse hält er die Erniedrigung der Oberflächenspannung für eines der wichtigsten und wesentlichsten Momente, das zur Carcinomentwicklung führt.

All die besprochenen Untersuchungen, die nur eine Auslese der auf diesem Gebiete geleisteten Arbeit darstellen, haben das gemeinsam, daß jeweils an verhältnismäßig großem Material nur von einem Gesichtspunkt aus untersucht und dann der Nachweis erbracht wurde, außer dem schon Bekannten ist auch noch das oder jenes bei Carcinomkranken verändert. Diese Detailforschungen, wie sie in den Naturwissenschaften gebräuchlich, sind notwendig, haben ihre Vorteile, aber auch sicher ihre Nachteile. Vorteile insofern, als in den Arbeiten dieser Art das jeweilige Gebiet ganz ausgeschöpft werden kann, Nachteile deswegen, weil sie immer nur Ausschnitte des Gesamtbildes sind, dem sie zugehören.

Zweckmäßiger erscheint es, ein System mit möglichst viel Methoden zu untersuchen. Es ist klar, daß es in diesem Falle notwendig ist, die Zahl der Fälle zu beschränken. Man hat aber den Vorteil, daß man nicht nur ein eindeutiges Zustandsbild bekommt, sondern auch in der Lage ist, die mit den verschiedensten Methoden gewonnenen Werte gegeneinander abzuwägen und den Wert der einzelnen Methoden kennenzulernen. Es

ist also weniger das Einzelergebnis, sondern die Erkennung der Wechselbeziehungen der einzelnen Resultate, auf die es hier ankommt. Diese Methode bringt zwar weniger Einzelheiten des Krankheitsbildes, charakterisiert dagegen mehr die Krankheit.

Diese methodischen und prinzipiellen Erörterungen sollen vorweg genommen werden, da in der vorliegenden Arbeit versucht wurde, die Veränderungen des physiko-chemischen Zustandes des Serums von Frauen mit Genitalcarcinom zu erfassen.

Zum sehr großen Teil spielen sich diese Zustandsveränderungen in den *Kolloiden* ab, die ja die Hauptträger der Lebensfunktionen darstellen. Befähigt zu dieser Aufgabe sind sie in erster Linie durch ihre enorme Oberflächenentfaltung und durch ihr Vermögen, auf äußere Einwirkung hin teils reversibel, teils irreversibel anzusprechen. Die außerordentliche Labilität der Zustandsform, welche das kolloidale System also auszeichnet, eignet es eben zur Übernahme funktioneller Leistungen. Es liegt aber in dieser Labilität auch eine große Gefahr. Denn bei einer an sich geringen Dissonanz, z. B. im Ionensystem, können schon sehr große Störungen im kolloidalen System zustande kommen, die dann den normalen Ablauf der Zellfunktion, wenn nicht hindern, so doch beeinflussen. Von Methoden, die Aufschluß über den Kolloidzustand des Serums geben, schien uns besonders die von *Schade* ausgearbeitete Bestimmung des Quellungsdruckes geeignet. Gleichzeitig wurden die Oberflächenspannung und die Viscosität des betreffenden Serums und die B.S.G. des Blutes bestimmt, da ja diese Methoden sich in erster Linie auf die Veränderungen des Kolloidzustandes begründen. Ergänzt wurden diese Untersuchungen durch die Bestimmung des Blutbildes, des Blutspiegels und der Gerinnungszeit.

Methodik und Nomenklatur.

Unter *Oberflächenspannung* versteht man alle die Kräfte, die an der Oberflächenschicht jeder Flüssigkeit wirksam sind und diese gleichsam wie eine elastische Membran zusammenhalten. Von der zusammenhaltenden Kraft der Oberfläche hängt die Größe der Tropfen bei abtropfenden Flüssigkeiten ab, und zwar wird der Tropfen um so größer, je größer die Oberflächenspannung der Flüssigkeit ist. Wird die Größe der Abtropffläche, das Volumen der abtropfenden Flüssigkeit, die Temperatur und endlich die Länge und Breite der durchströmenden Flüssigkeitssäule konstant gehalten, so kann die Tropfenzahl als Maß für die Oberflächenspannung dienen. Da ein Normalmaß für die Oberflächenspannung noch nicht exakt ausgearbeitet ist, geben wir die Tropfenzahl als Normaltropfen an, berechnet nach der Formel:

$$Zn = \frac{Z}{Zw} \cdot 100 .$$

Als Apparatur wurde das Traubesche Stalagmometer verwendet. Meßtemperatur 20°.

Die *Viscosität* oder innere Reibung ist im Gegensatz zur Oberflächenspannung bedingt durch die Kräfte, die nicht an der Oberfläche, sondern in der Flüssigkeit selbst wirken.

Dabei ist aber dieser Widerstand von der Beschaffenheit der Umgebung, d. h. des Röhrensystems, in dem die Flüssigkeit fließt, abhängig. Außerdem noch von der Temperatur und natürlich von der Art der Flüssigkeit. Hält man das Röhrensystem, die Flüssigkeitsmenge, die Temperatur und den Druck, der die Flüssigkeit durch das Capillarsystem treibt, konstant, so lassen sich wiederum die inneren Reibungen verschiedener Flüssigkeiten, also ihre Viscosität, miteinander vergleichen. Auch hier wird die Viscosität mit der inneren Reibung von reinem Wasser in Beziehung gesetzt. Da die innere Reibung des Serums, besonders durch die Größenordnung der in ihm gelösten bzw. suspendierten Teile bedingt ist, so erscheint es wahrscheinlich, daß, da es sich hier ja meist um Eiweißkörper und Lipoide handelt, diese die Hauptträger der inneren Reibung sind. Es ist durchaus verständlich, daß eine Verschiebung der Teilchengröße nach der grobdispersen Seite zu die Viscosität erhöht. Zu den Bestimmungen diente das Viscosimeter nach Hirsch-Beck. Gearbeitet wurde bei 37° aber ohne Druck auf die Flüssigkeit.

Die Methode der Oberflächenspannungs- und der Viscisitätsbestimmung gewähren also einen gewissen Einblick in die Zustandsform der Kolloide und darüber hinaus in die physikalisch-chemische Beschaffenheit des Serums selbst, ähnlich wie dies, nur in noch stärkerem Ausmaße für die Bestimmung des Quellungsdruckes gilt. Da letztere Methode gerade in der Gynäkologie noch wenig Eingang gefunden hat, sei es gestattet, einige Worte zum Verständnis vorauszuschicken.

Quellung nennt man die Kraft, mit der ein Gel Wasser an sich zieht. Diese Kraft ist derjenigen gleich, die nötig ist, um aus dem Gel wiederum eine kleinste Menge Flüssigkeit abzupressen. Diese in einem Gel ruhende Kraft bezeichnet man als Quellungsdruck. Die beim Gel schon länger bekannte Erscheinung besteht aber in ähnlicher Weise, wenn sich das Kolloid in flüssiger Form befindet. Diesen Druck hat man ebenfalls als Quellungsdruck bezeichnet. Da nun aber das Zustandekommen der wasseranziehenden Wirkung durch die Kolloide im Gelzustand nicht ganz identisch ist mit der in Lösung, sondern hierbei noch andere Momente mit eine Rolle spielen, so wurde für die wasseranziehende Wirkung der gelösten Kolloide der Ausdruck osmotischer Druck geprägt. Nach Ansicht maßgebender Autoren ist eine solche Benennung aber nicht erschöpfend genug und umfaßt nicht alle die Vorgänge, die bei der Erscheinung in Betracht kommen. *Schade* hat deshalb als allgemeinen Sammelbegriff für alle die Kräfte, die bei den Kolloiden sowohl im Gel- als auch

im Lösungszustand in wasseranziehendem Sinne sich äußern, die Bezeichnung *onkotischer Druck* (P. onk.) vorgeschlagen, ein Ausdruck, den wir auch in unserer Arbeit beibehalten haben. Weitgehend beeinflußt wird nach *Schade* der onkotische Druck ebenso wie andere kolloid bedingte Eigenschaften durch Änderungen verschiedenster Art im kolloidalen System: Änderungen der Dispersität und der Aufladung, Verschiebungen in dem Mengenverhältnis Fibrinogen : Globulin : Albumin. Weiterhin soll, was auch durchaus wahrscheinlich ist, für das Maß des onkotischen Druckes nicht nur die Konzentration der kolloiden Substanzen, sondern auch ihr augenblicklicher Zustand von Bedeutung sein. Da dieser durch den Ionengehalt des Mediums, d. h. durch den Gehalt an dissoziierten Substanzen weitgehend beeinflußt wird, so werden auch Veränderungen dieser Faktoren sich bei der Bestimmung des onkotischen Druckes bemerkbar machen. Vermöge der Wasserdurchlässigkeit der Capillarwände und der Zellmembran sind im Organismus Blut, Lymphe und die gesamten Zellen zu einem Ausgleich des Quellungsdruckes miteinander verbunden, und zwar wahrscheinlich derart, daß die Quellungsdruckregulierung des Zellprotoplasmas vom Bindegewebe her, die des Bindegewebes vom Blute her erfolgt. Wichtig ist noch nach *Schade* folgende Erkenntnis: „Die relative Konstanz des onkotischen Druckes im Blutplasma stellt allgegenwärtig im Körper ein gut fixiertes Normalniveau dar, nach dem das Bindegewebe und weiterhin dann wieder die Organzellen sich im Quellungsdruck ausgleichen und so auch ihrerseits einen Normalwert gewinnen und erhalten können. Nachdem die Lunge vorbereitend die H-Ionen reguliert hat, spannt im weiteren Kreislauf des Blutes die Niere durch Abpressung des Lösungswassers gewissermaßen stets wieder nur die Feder des Quellungsdruckes, auf welchem sich die übrigen Kolloide des Körpers je nach ihrem Über- oder Unterdruck mit Wasseraufnahme oder Wasserabgabe im ständigen Ausgleich einstellen können." Störungen des Quellungsdruckes deuten somit immer auf Störungen des geordneten Abgestimmtseins all dieser feinen, kaum zu überblickenden Mechanismen zueinander hin, beweisen also, daß die Zellen im Ablauf ihrer Funktionen empfindlich gestört sind. Das sind mit wenigen Worten die Grundbegriffe und wichtigsten Vorstellungen, die uns *Schade* über den Quellungsdruck lehrte.

Zur Bestimmung des Quellungsdruckes stand früher nur die Methode von *Starling* zur Verfügung, die aber den Nachteil hat, daß eine Messung sich über 3—4 Tage erstreckt. Wegen der in dieser Zeit auftretenden Zersetzung der eiweißhaltigen Flüssigkeit, die teils auf Veränderungen des Kolloidzustandes, teils auf bakterielle Infektionen zurückzuführen sind, eignet sich die Methode nicht zur Gewinnung genauer Werte. Das Flüssigkeits-Onkometer nach *Schade* und *Claussen* vermeidet diese Fehlerquelle, da die Messung in wenigen Stunden ausgeführt werden kann.

Natürlich liegen auch hier vor allem bedingt durch die Verwendung einer Membran Fehlermöglichkeiten vor, die aber, wenn die Untersuchungen stets unter ganz gleichen Bedingungen ausgeführt werden, auszuschalten sind. Der Vorgang dabei ist der, daß das Serum durch Anwendung eines bestimmten Druckes gegen eine Kolloidmembran gedrückt und die Menge der in einer gewissen Zeit abgeschiedenen Flüssigkeit bestimmt wird. Zur Vermeidung der Verdunstung und zur Konstanthaltung des Membrandruckes wird die Membran auf der dem Serumbehälter gegenüberliegenden Seite mit Quecksilber abgedichtet. Bezüglich der ausführlichen Beschreibung und der zu vermeidenden Fehlermöglichkeiten muß auf die Mitteilung von *Schade* und *Claussen* „Der onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung der renal bedingten Ödeme", erschienen in der Ztschr. f. klin. Med. Bd. 100, hingewiesen werden. Entsprechend den Vorschriften sind auch unsere Untersuchungen über den onkotischen Druck fast alle in Doppelmessungen (2 Apparate nebeneinander im Thermostaten) bei einer Temperatur von 37° mit nur wenigen hundertstel Grad Schwankungen ausgeführt. Die mit den beiden Apparaten in je 3 Messungen ermittelten Werte wurden graphisch dargestellt und daraus das Endresultat gezogen, wie es in den Tabellen unter P. onk. angegeben ist. Die graphische Darstellung ermöglicht zugleich eine Kontrolle der Richtigkeit der Ablesung und der Intaktheit der Membran. Als Mittelwert für den onkotischen Druck wurde von *Schade* die Zahl 2,5 cm Hg ermittelt, bei einer Schwankung der Normalwerte zwischen 2,1 und 2,9 cm Hg. Bei der Einübung der Methode an einer größeren Anzahl von Seren gesunder Personen wurden übereinstimmende Werte ermittelt.

Selbstverständlich wurde das Blut, aus dem das Serum gewonnen wurde, unter den üblichen Vorsichtsmaßregeln im nüchternen Zustand frühmorgens entnommen und anschließend an die Serumgewinnung nach durchschnittlich 6 Stunden die Messungen ausgeführt. Die erhaltenen Resultate hatten wir tabellarisch zusammengestellt, und zwar folgen die Fälle der Untersuchungsreihe nach (s. Tab.).

Ergebnisse.

Betrachten wir zunächst unsere *einzelnen Ergebnisse* mit den verschiedenen Methoden. Es zeigt sich dann die *B.S.G.* meist erhöht, und zwar konnten wir im großen und ganzen bestätigt finden, daß bei wenig fortgeschrittenen Fällen (Fall 3, 4 und 5) und solchen mit langsamer Entwicklung (Fall 6) wenig veränderte Werte bestehen. Daß dies aber *nicht immer* der Fall zu sein braucht, beweisen die Fälle 1, 8 und 9, die, trotzdem es sich um gut operable Fälle handelte, eine Beschleunigung der B.S.G. auf das 3- bzw. 4fache ergaben. Die Fälle mit nicht stark veränderter B.S.G. zeigten bei der weiteren klinischen Beobachtung ein

Nr.	Name Alter	Para	Diagnose Ausdehnung	B. S. G. 1 St.	B. S. G. 2 St.	B. S. G. 24 St.	P. onk. cm Hg	Oberflächen-Spannung Normaltropfen	Viscosität $H_2O = 100$	Blutbild: Erythrocyten Mill. Zahl	Erythrocyten Hglb.	Leukocyten Zahl	Leukocyten Neutro %	Leukocyten Eo %	Leukocyten B %	Leukocyten Lympho %	Blutgerinnung Anfang	Blutgerinnung Ende
1	M. 67	III	Ca. port. I°	26	51	103	2,66	110,5	213,1	5,64	61	10,600	67	2,5	—	28	4′20″	4′30″
2	Ur. 41	III	Ut. Ca. Rec. III°	68	110	123	2,03	112,3	211,1	5,92	94	12,400	60	2,5	1,0	30	—	—
3	Ro. 60	VI	Ca. cerv. II°	15	38	94	2,13	110,1	189,0	5,21	95	9,600	67	0,5	0,5	28	4′40″	4′45″
4	H. 62	I	Ca. cerv. III°	6	25	94	2,01	111,9	211,6	5,12	101	7,800	60	2,5	1,0	34	4′10″	4′20″
5	Ge. 43	IV	Ca. cerv. I°	19	30	94	2,38	110,5	196,3	4,00	88	5,200	36	3,5	—	51	4′45″	4′55″
6	Ru. 77	I	Ca. ov. langsam	10	29	85	1,81	111,4	193,7	4,90	102	5,700	48	1,0	1,5	39	5′00″	5′15″
7	Wu. 62	0	Ca. cerv. IV°	51	85	121	1,95	111,9	204,7	4,90	97	4,800	64	2,5	—	28	—	—
8	Go. 54	I	Ca. cerv. II°	43	77	122	2,29	112,3	199,5	4,60	86	7,100	72	1,0	0,5	21	4′10″	4′20″
9	Sch. 50	II	Op. Ca. ut.	34	70	114	1,80	111,0	189,5	4,55	81	8,600	57	5,0	—	28	4′15″	4′25″
10	Ge. 50	IV	Ca. port. III°	26	49	99	2,09	112,6	186,8	4,85	99	9,000	64	1,5	0,5	31	—	>9′00″
11	St. 41	VIII	Op. Ca. p. Rec. III°	39	82	132	1,70	110,5	198,9	3,36	58	11,000	73	3,0	—	21	5′20″	5′25″
12	Mi. 50	I	Ca. vulv. III°	—	—	—	2,37	109,5	205,8	5,34	82	10,200	77	0,5	—	8	5′35″	5′50″
13	Ke. 50	VII	Op. Ca. p. Rec. III°	64	88	120	1,30	111,4	229,0	5,20	97	7,000	65	3,0	—	25	4′10″	4′25″
14	Ep. 44	V	Op. Ca. p. Rec. III°	114	133	—	1,92	113,5	216,8	4,10	72	4,600	55	8,0	—	25	5′10″	5′20″
15	Ka. 50	I	Ca. cerv. II°	32	62	112	2,98	111,7	190,0	4,63	86	10,600	52	24,0	—	23	5′10″	5′15″
16	Kü.		Ca. port. IV°	96	122	133	1,60	112,8	217,9	4,80	74	10,500	86	—	—	13	3′55″	4′10″
17	Got. 45	III	Ca. cerv. III°	19	44	94	1,75	110,5	201,0	4,79	78	10,500	57	4,5	—	33	4′50″	5′05″
18	Loe. 40	I	Ca. port. III°	20	46	97	1,70	111,7	199,5	4,68	75	14,800	70	1,5	—	26	4′40″	4′50″
19	Me. 45	I	Ca. port. III°	75	101	132	2,04	115,4	203,7	4,56	78	15,000	73	7,0	—	17	—	—
20	Tü. 47	III	Ca. cerv. III°	23	50	102	1,98	114,1	212,1	5,57	105	9,400	56	10,0	0,5	28	—	—
21	Ho. 43	0	Ca. port. III°	—	40	151	1,89	111,7	204,7	3,80	47	6,500	68	8,5	—	21	4′55″	5′10″
22	Ha.		Ca. cerv. II°	7	21	75	2,22	113,2	190,0	5,19	97	6,800	52	5,0	1,0	36	4′40″	4′45″
23	Ed. 50	IV	Ca. cerv. IV°	37	75	127	1,40	110,0	225,8	4,31	55	9,200	67	2,5	—	26	—	—
		Normalwerte		10	20	100	2,5 (2,1 bis 2,9)	110,5	197,4	4,50	100	7,500	65	4,0	1,0	25	2′30″	3′00″

gutes Reaktionsvermögen. Aber auch die Fälle 1 und 8 reagierten wenigstens vorübergehend mit einer deutlichen Rückbildung des Carcinoms.

Die *Oberflächenspannung* fanden wir in Übereinstimmung mit *Bauer* sowohl im Einzelfall als auch im Durchschnitt häufig erniedrigt, und zwar meist umso mehr, je weiter fortgeschritten die Erkrankung war. Sie muß aber nicht immer von den Störungen, die im carcinomatösen Organismus vorhanden sind, betroffen sein, dies beweisen u. a. Fall 13 und 23. Beide haben annähernd normale oder höchstens ganz leicht verminderte Werte für Oberflächenspannung, obwohl gerade sie, wie neben dem klinischen Befund besonders die Viscositäts- und $P._{onk.}$-Werte zeigen, unter allen der Versuchsreihe sicher am schwersten geschädigt sind.

Unbekannt waren, soweit wir die Literatur überschauen können, die Änderungen, die sich im Quellungsdruck und der inneren Reibung des Serums Krebskranker äußern. Für die *Viscosität* wurde in den meisten Fällen eine Erhöhung, für den onkotischen Druck fast durchweg eine Erniedrigung gegenüber den Normalwerten gefunden. Beide Befunde zeugen bis zu einem gewissen Grade für ihre Richtigkeit. An anderer Stelle der Arbeit wurde schon darauf hingewiesen, daß Veränderungen im Serum, die eine Erhöhung der Viscosität verursachen (z. B. Vergrößerung der kolloidalen Eiweißteilchen), für den Quellungsdruck eine Erniedrigung bedingen. Aber auch hier liegen die Verhältnisse nicht immer so, daß die Ergebnisse *beider* Methoden durchwegs umgekehrt proportional sich verhalten. So zeigen z. B. Fall 1 mit normalem $P._{onk.}$- einen hohen Viscositätswert; Fall 10 mit ebenfalls annähernd normalem $P._{onk.}$- aber einen niedrigen, unter der Norm liegenden Viscositätswert. Bei Zugrundelegung der schon erwähnten Tatsache der Abhängigkeit beider Werte von der Größenordnung der Kolloidteilchen muß man also schließen, daß bei Fall 1 die grob disperse Phase neben einem Serumzustand vorhanden ist, der außerdem noch relativ hohen onkotischen Druck bedingt. Für Fall 10 wäre dann das Umgekehrte zu sagen, nämlich, daß trotz ganz fein dispergierter Kolloide, die dem Serum einen nur geringen inneren Reibungswiderstand entgegensetzen, irgendwelche Kräfte wirksam sind, die den Quellungsdruck nicht hochschnellen lassen, sondern an der untersten Grenze der Norm halten. Eine zweite Auslegungsmöglichkeit für Fall 10 wäre noch die, daß eine Kolloidverarmung eingetreten ist, die ja die gleichen Folgen nach beiden Seiten hin haben könnte. Ob in Wirklichkeit die Verhältnisse nicht noch viel komplizierter sind, können wir nicht entscheiden.

Die zuverlässigsten Werte, die auch in den allermeisten Fällen proportional der Schwere der Schädigung bzw. der Ausbreitung des Tumors gehen, konnten im *Quellungsdruck* gefunden werden. Betrachtet man eine Zusammenstellung der Werte für den onkotischen Druck (folg. Tab.), so findet man, daß derselbe einen viel besseren Einblick in die jeweilige

Zustandsform des krebskranken Organismus gestattet, als beispielsweise die B.S.G. Dies beweisen die Fälle 4, 6 und 18, bei denen die B.S.G. nur wenig verändert war, während es sich doch um ziemlich weit fortgeschrittene Fälle handelt. Der Wert für den onkotischen Druck dagegen stimmt viel besser mit dem klinischen Befund und Verlauf überein. Der einzige $P._{onk.}$-Wert, der eigentlich aus den ganzen sonstigen Ergebnissen herausfällt, findet sich bei Fall 15. Er wurde, wie die meisten übrigen Werte, auf Grund von Doppelmessungen an 2 verschiedenen Apparaten ermittelt und liegt sogar ein wenig höher als die oberste, von *Schade* angegebene Grenze der Normalwerte. Auffallend am gleichen Fall ist noch neben verhältnismäßig günstigeren Viscositäts- und Oberflächenspannungswerten die enorme Eosinophilie, die ja nach verschiedenen Autoren beim Carcinom als ein prognostisch günstiges Zeichen gilt. Wenn man auch heute bezüglich der Eosinophilie noch nichts Abschließendes sagen kann, so möchten wir doch daraufhin weisen, daß *Richter* an dem Material unserer Klinik ebenfalls in den Fällen, die günstig auf die Bestrahlung reagierten, eine relative Eosinophilie im Blute fand, dagegen fast nie bei ungünstig verlaufenden Prozessen.

Wir kommen nun zu der Aufwerfung der Frage, ob sich aus den verschiedenen, von uns ermittelten Werten des $P._{onk.}$, der Oberflächenspannung und der Viscosität *Schlüsse* auf einen *prognostisch* günstigen Verlauf ziehen lassen. Stellt man die Werte nach dem Grad der Ausdehnung zusammen, so ergeben sich im Durchschnitt, bei den Carcinomen I und II für $P._{onk.}$, Oberflächenspannung und Viscosität Werte, die wie die Gegenüberstellung mit den normalen Werten zeigt, nur geringe Abweichung erkennen lassen.

Ca. I und II.

Fall Nr.	$P._{onk.}$	Oberfläche Normaltropfen	Viscosität $H_2O = 100$
1	2,66	110,5	213,1
3	2,13	110,1	189,0
5	2,38	110,5	196,3
8	2,29	112,6	199,5
12	2,37	109,5	205,8
15	2,98	111,7	190,0
22	2,22	113,2	190,0
Durchschnitt	**2,43**	**110,0**	**197,9**
Normal	2,50	110,5	197,4

Bei den Carcinomen der Gruppe III und IV bzw. bei Rezidiven findet man im Gegensatz dazu fast stets eine Verkleinerung des $P._{onk.}$-Wertes und eine Vergrößerung der Werte für die Oberflächenspannung und vor allem der Viscosität. Es ist also zweifellos so, daß mit Fortschreiten des Prozesses die Kolloidveränderungen sich immer deutlicher bemerkbar

machen. Man darf daraus aber nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, als ob die Veränderungen der Kolloidstruktur etwas ausschließlich Sekundäres wären. Denn gerade die Beobachtung der Einzelfälle ergibt, daß selbst ganz beginnende, d. h. eben erst mikroskopisch nachweisbare Fälle schon sehr ausgesprochene Veränderungen aufweisen können.

Ca. III und IV.

Fall Nr.	$P_{onk.}$	Oberfläche Normaltropfen	Viscosität $H_2O = 100$
2	2,03	112,6	211,1
4	2,01	111,9	211,6
6	1,81	111,4	193,7
7	1,95	111,9	204,7
9	1,80	111,0	189,5
10	2,09	112,6	186,8
11	1,70	110,5	198,9
13	1,30	111,4	229,0
14	1,92	113,5	216,8
16	1,60	112,8	217,9
17	1,75	110,5	201,0
18	1,70	111,7	199,5
19	2,04	115,4	203,7
20	1,98	114,1	212,1
21	1,89	111,7	204,7
23	1,40	110,0	225,9
Durchschnitt	**1,81**	**111,9**	**206,8**
Normal	2,50	110,5	197,4

Natürlich dürfen wir bei der relativ kleinen Anzahl von Fällen nicht zu viel herauslesen wollen, z. B. ist es uns unmöglich, zu sagen, ob sich die Messung der Werte zur *Prognosenstellung* mit Sicherheit verwerten läßt. Stellen wir nämlich die Fälle so zusammen, daß die eine Gruppe die gebesserten bzw. geheilten Fälle enthält und stellen sie den Fällen gegenüber, die schlecht reagiert haben, so finden wir, daß, wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, die meisten Fälle der Gruppe „besser" den Carcinomen der Gruppe I und II entsprechen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn die Durchschnittswerte sehr angenähert denen der ersten zusammenfassenden Tabelle entsprechen.

Aus den wenigen von uns angeführten Beispielen der Analyse von Einzelresultaten geht außer der Tatsache, daß zwar im großen und ganzen die einzelnen Methoden jeweils *gleichsinnige Resultate* liefern, doch auch das hervor, daß überall und bei jeder Methode immer wieder *Ausnahmen* zu finden sind. Dabei ist zu betonen, daß es sich hier um oft kontrollierte Werte handelt, sodaß Meßfehler auszuschließen sind. Diese wichtige Erscheinung deutet darauf hin, daß verschiedene Individuen auf die gleiche Krankheitsursache nicht in ganz gleichem Sinne und mit

den ganz gleichen Erscheinungen zu reagieren brauchen. Wendet man nur eine Untersuchungsmethode an, um Einblick in die Störungen zu gewinnen, die manche Krankheiten hervorrufen, so muß man notgedrungen bei den Ausnahmefällen zu falschen Schlußfolgerungen kommen. Viel besseren Einblick gestatten darum verschiedene in gegen-

Besser.

Fall Nr.	$P_{onk.}$	Oberfläche Normaltropfen	Viscosität $H_2O = 100$
1	2,66	110,5	213,1
3	2,13	110,1	189,0
5	2,38	110,5	196,3
7	1,95	111,9	204,7
8	2,29	112,6	199,5
15	2,98	111,7	190,0
20	1,98	114,1	212,1
22	2,22	113,2	190,0
Durchschnitt	**2,43**	**111,7**	**199,5**
Normal	2,50	110,5	197,4

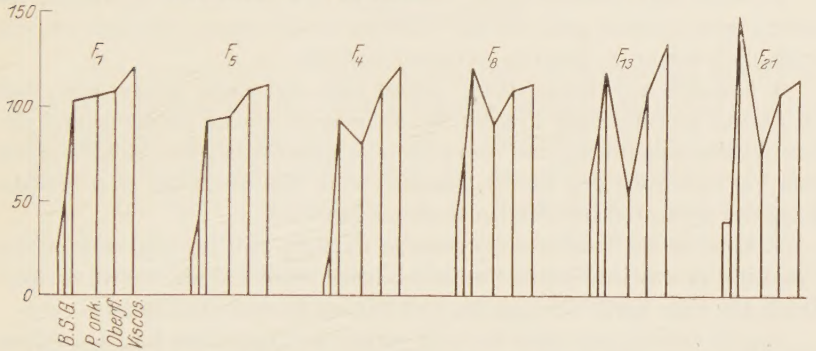
Schlechter.

Fall Nr.	$P_{onk.}$	Oberfläche Normaltropfen	Viscosität $H_2O = 100$
2	2,03	112,6	211,1
4	2,01	111,9	211,6
6	1,81	111,4	193,7
9	1,80	111,0	189,5
10	2,09	112,6	186,8
11	1,70	110,5	198,9
12	2,37	109,5	205,8
13	1,30	111,4	229,0
14	1,92	113,5	216,8
16	1,60	112,8	217,9
17	1,75	110,5	201,0
18	1,70	111,7	199,5
19	2,04	115,4	203,7
21	1,89	111,7	204,7
23	1,40	110,0	225,8
Durchschnitt	**1,83**	**111,9**	**206,3**
Normal	2,50	110,5	197,4

seitige Beziehung gesetzte Untersuchungen am gleichen Körpersystem, wie sie beispielsweise in der vorliegenden Arbeit bezüglich des Kolloidsystems angewandt wurden. Man findet dann, daß die sog. Ausnahmefälle als solche tatsächlich nicht vorhanden sind, sondern nur mit der betreffenden Methode nicht zum Nachweis gebracht werden können, während die anderen Methoden eine sinngemäße Veränderung des Systems beweisen.

Am deutlichsten wird dies, wenn man die Resultate graphisch darstellt und nicht die einzelnen Zahlen betrachtet. Wir haben bei unseren sämtlichen Fällen diese graphische Darstellung durchgeführt, können aber aus äußeren Gründen nur einige davon anführen. Wir können dies um so leichter, als wir in allen Fällen völlige Übereinstimmung der Resultate gefunden haben. Die nachfolgenden 3 Beispiele zeigen, was mit den obigen Ausführungen gemeint ist. Wir stellen 1. einen leichten, 2. einen mittelschweren und 3. einen ganz schweren Fall nebeneinander und bringen davon jeweils 2 Beispiele. Ad 1: Fall 1 und 5; ad 2: Fall 4 und 8; ad 3: Fall 13 und 21. Die Maßstäbe, in denen die einzelnen Ergebnisse dargestellt wurden, sind willkürlich gewählt mit dem Ziel, bei gesunden Menschen annähernd gleiche Werthöhen zu bekommen. Ungefähr erreicht wurde dies durch Zugrundelegen folgender Maßstäbe:

B.S.G. dargestellt im Verhältnis 1:1
P. onk. dargestellt im Verhältnis 1:4
Oberflächenspannung im Verhältnis . . . 1:3
Viscosität im Verhältnis 1:3



Diese Verhältniszahlen wurden bei allen Darstellungen in gleicher Weise beibehalten und gestatten damit einen Vergleich. Bei den leichten Fällen, die also von der Norm nur wenig abweichende Werte zeigten, steigt die Kurve, wenn man die verschiedenen Werthöhen miteinander verbindet, leicht von B.S.G. über P.$_{onk.}$, Oberflächenspannung zur Viscosität. Der Gesamteindruck der graphischen Darstellung ist der einer ziemlich abgerundeten Proportion. Schon deutlich gestört zeigt sich diese verhältnismäßig einheitliche Linienanordnung in mittelschweren Fällen (Fall 4 und 8). Ganz zerrissen und unkoordiniert aber wirken die Bilder bei sehr schweren Fällen (Fall 13 und 21). Man sieht hier förmlich, wie die Harmonie der einzelnen Werte geschwunden ist und eine fast chaotische Dissonanz herrscht. Durch diese bildliche Darstellung, welche also die einzelnen Werte weniger berücksichtigt, sondern mehr den Gesamteindruck zu erfassen bestrebt ist, haben wir in allen Fällen ohne Ausnahme charakteristische Resultate erhalten.

Wir haben uns im vorstehenden darauf beschränkt, Ergebnisse zu bringen, ohne viel Rückschlüsse zu machen. Es soll das Patientenmaterial mit anderen physiko-chemischen Methoden weiterhin untersucht werden, wobei das System der Anwendung mehrerer Methoden beim gleichen Patienten möglichst beibehalten werden soll. Erst nach Abschluß dieser weiteren Arbeit wird es möglich sein, praktische Schlußfolgerungen aus den ganzen Messungen zu ziehen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in vorliegenderArbeit eine dem Grad der Krankheit entsprechende Störung im chemisch-physikalischen Zustand des Serums von Frauen mit Carcinom am Genitale gefunden wurde, die ihren Ausdruck in den mit den einzelnen Methoden gewonnenen Ergebnissen findet. Und zwar konnten

1. die Befunde von *Bauer*, die über die Herabsetzung der Oberflächenspannung im Serum Krebskranker berichten, bestätigt werden;

2. wurde eine beschleunigte Senkung der Erythrocyten gefunden, die nicht immer parallel geht mit der Schwere des Prozesses, ein Befund, wie er ähnlich schon in anderen Arbeiten vorliegt;

3. ließ sich auf Grund dieser Arbeit zum erstenmal nachweisen, daß im Serum krebskranker Frauen der onkotische Druck entsprechend der Krankheitsausdehnung und -schwere herabgesetzt ist, was nicht nur auf eine Verwässerung des Blutes, sondern noch viel mehr auf eine Schädigung des gesamten kolloidalen Systems hinweist;

4. konnte die Tatsache festgestellt werden, daß im allgemeinen die Viscositätswerte im Serum Carcinomatöser erhöht sind, was u. a. Ausdruck für eine Vergröberung der kolloidalen Eiweißteilchen ist;

5. gab vorliegende Arbeit durch genannte Ergebnisse und besonders durch die Auswertung der Resultate in Form der graphischen Darstellung einen Einblick in die Störung des ganzen physiko-chemischen Zustandes des Serums von Frauen mit Genitalcarcinom.

Literaturverzeichnis.

Bauer, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**. 1923. — *v. Bergmann* und *Keuthe*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1906, S. 255. — *Engel*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. 1923. — *Guthmann* und *Schneider*, Arch. f. Gynäkol. **127**, H. 2/3. — *Herzfeld* und *Klinger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 5. — *Kahn*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**. 1925. — *Kottmann*, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1907, Nr. 4. — *Meyer* und *Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Urban & Schwarzenberg 1920. — *Sachs* und *Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12; Biochem. Zeitschr. **118**. — *Schade*, Halban und Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. VI, Lief. 19. — *Schade* und *Claussen*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — *Schade* und *Menschel*, Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1923.

Für die Übernahme des Referates sei Herrn Geheimrat Prof. Seitz an dieser Stelle bestens gedankt. Ebenfalls wärmsten Dank Herrn Oberarzt Guthmann für die allzeit freundliche Unterstützung durch Rat und Tat bei den Schwierigkeiten, die besonders beim Experimentieren zu überwinden waren.

Lebenslauf.

Wurde am 18. 12. 02 zu Groß-Steinheim a. M. geboren. Mein Vater, der am gleichen Orte als Schuhmachermeister sein Handwerk betreibt, ermöglichte mir den Besuch des humanistischen Gymnasiums zu Hanau a. M., das ich Ostern 1922 mit dem Zeugnis der Reife absolvierte. Im April 1922 wurde ich als Student der Medizin an der Universität zu Frankfurt a. M. immatrikuliert. Nach fünf vorklinischen Semestern, die ich sämtlich in Frankfurt verbrachte, legte ich im August 1924 meine ärztliche Vorprüfung ab. Von den klinischen Semestern verbrachte ich eines in Bern (Sommer 1925), die übrigen vier in Frankfurt. Stehe jetzt im zehnten medizin. Semester und will Ende des Semesters mein medizin. Staatsexamen machen.